

9. Henry-Amar M., Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1996; 7(4): 115—126.
10. Ottinger H., Belka C., Kozole G. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur. J. Haematol.* 1995; 54(3): 186—194.
11. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.* 1992; 3(4): 117—128.
12. Boivin J.F., Hutchison G.B., Zauber A.G. et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87(10): 732—741.
13. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1998; 46(1): 51—62.
14. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(9): 599—605.
15. Várady E., Molnár Z., Schneider T., Fleischmann T. Second malignant disease in patients under treatment for malignant lymphoma. *Orv. Hetil.* 1995; 136(43): 2323—2328.
16. Джумабаева Б.Т. Медиастинальные лимфосаркомы: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
17. Stolar C.J., Garvin J.H., Rustad D.G. et al. Residual or recurrent chest mass in pediatric Hodgkin's disease. A surgical problem? *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987; 9(4): 289—294.
18. Canellos G.P. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 931—933.
19. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. Злокачественные неэпителиальные опухоли легких. М.: Медицина; 1998.
20. Вагнер Е.А., Тавровский В.М. Ошибки, опасности и осложнения в легочной хирургии. Пермь; 1977.
21. Шавлохов В.С., Карагюлян С.Р., Пивник А.В. и др. Хирургическое лечение остаточных опухолей средостения и легких у больных с лимфогранулематозом и лимфосаркомой. *Рос. онкол. журн.* 2004; 3: 24—27.

Поступила 10.10.11

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.277.3.03:616.155.392.81+616.419-007.17-008.6

АЗАЦИТИДИН ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И.

ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты 2 рандомизированных исследований, CALGB 9221 и AZA-001, свидетельствующие о клиническом преимуществе 5-азацитидина у больных миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска по IPSS по сравнению со стандартной терапией. Проанализированы данные о применении 5-азацитидина у больных миелодиспластическим синдромом с низким риском. Приведены результаты поиска клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с вероятностью ответа на терапию 5-азацитидином.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, 5-азацитидин

AZACITIDINE FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I.

Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

Summary. The results of two randomized studies, CALGB 9221 and AZA-001, demonstrated the clinical advantages of 5-azacitidine in patients with the intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndrome (according to IPSS) in comparison with the standard therapy. The efficiency of 5-azacitidine in patients with low risk myelodysplastic syndrome is analyzed. Search for clinical laboratory parameters associated with the probability of response to 5-azacitidine therapy has been carried out.

Key words: acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, 5-azacitidine

Эпигенетические нарушения — один из механизмов лейкозогенеза [1—4]. В отличие от генетических aberrаций, эпигенетические повреждения

характеризуются нарушением структуры хроматина и инактивацией генов без изменений нуклеотидных последовательностей ДНК.

Эпигенетические процессы обратимы. Это свойство позволяет рассматривать их как "мишень" для медикаментозного воздействия. На сегодняшний день зарегистрированы два эпигенетических препарата: 5-азацитидин (5-Аза) (Вайдаза, "Селджен Холдингз Корпорейшн", Швейцария) и децитабин (Дакоген, "Janssen Pharmaceutica", Бельгия). Они

Для корреспонденции:

Грицаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения "Гематология" ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России. Адрес: 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. Телефон: +7(812) 717-54-68. E-mail: gritsaevsv@mail.ru, rniit@mail.ru.

обладают гипометилирующим свойством, что имеет принципиальное значение, так как в лейкозных клетках доминирует метилирование островков CpG промотерных областей генов-супрессоров опухоли.

Статус метилирования ДНК имеет большое значение для контроля над транскрипцией генов. Если гиперметилирование островков CpG приводит к подавлению экспрессии генов, то гипо- и неметилированное состояние ассоциировано с активной транскрипцией генов [1, 3]. Непосредственная роль метилирования в патогенезе острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластического синдрома (МДС), а также заболеваемость МДС преимущественно среди лиц пожилого возраста [5, 6] в сочетании с приемлемым профилем токсичности азануклеозидов объясняет широкое включение 5-Аза и децитабина в схемы лечения больных МДС [7].

Аналоги нуклеозидов встраиваются в ДНК и РНК (5-Аза) или только в ДНК (децитабин) и оказывают гипометилирующее и цитостатическое действие. Гипометилирующий эффект опосредован формированием необратимых связей с ДНК-метилтрансферазой (ДНМТ). Отсутствие фермента при последующем синтезе ДНК обуславливает неметилированное состояние цитозинового остатка в дочерних ДНК и приводит к реэкспрессии генов с нормализацией процессов дифференцировки, физиологического старения и апоптоза лейкозных клеток [8]. Для успешной индукции гипометилирования необходимо длительное, в течение нескольких циклов репликации, воздействие азануклеозидов на ДНК. Напротив, отмена азануклеозидов сопровождается восстановлением статуса метилирования, инактивацией генов и снижением клинического ответа. Особенности гипометилирующего действия объясняют нередкое использование в литературе термина "блокаторы ДНМТ".

5-Аза [4-амино-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-один] — аналог нуклеозида, в котором углерод в положении 5 заменен на азот. Эмпирическая формула препарата — $C_8H_{12}N_4O_5$, мол. масса 244,2 г/моль. 5-Аза был синтезирован как цитостатический препарат в Чехословакии в 1960 г. и проходил клиническую апробацию в США в 1970 г.

Препарат поступает в клетку с помощью нуклеозидных транспортеров hENT1 и hENT2. В отличие от децитабина, для фосфорилирования которого необходима дезоксицитидинкиназа, метаболизм 5-Аза зависит от активности уридин-цитидинкиназы. Это объясняет различие в механизмах резистентности и, как следствие, возможность смены препаратов в случае клинической неэффективности одного из них. Приблизительно 65—35% 5-Аза встраивается в РНК. Оставшаяся часть под действием фермента рибонуклеотидредуктазы метаболизируется в 5-аза-2'-дезоксицитидин, который встраивается в ДНК. Препарат выводится из организма в форме 5-азауридина через почки [1, 9].

Способность 5-Аза индуцировать дифференцировку клеток с модификацией лейкозного фенотипа *in vitro* послужила основанием для его апробации у

больных гемоглобинопатиями [10, 11]. Одновременно с увеличением продукции фетального гемоглобина и гипометилированием γ-глобулиновой цепи было отмечено улучшение клинической симптоматики. Наряду с этим при добавлении низких доз 5-Аза в культуру клеток эмбрионов мышей было обнаружено снижение частоты метилцитозинового остатка и индукция репликации ДНК. На основании этого было сделано предположение, во-первых, о роли метилирования в экспрессии генов и, во-вторых, об участии метилтрансфераз в регуляции статуса метилирования [12].

Полученные данные способствовали активному изучению 5-Аза у больных МДС. В 2004 г. 5-Аза был зарегистрирован FDA. В России 5-Аза был зарегистрирован в 2010 г. для лечения больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по Международной шкале прогноза IPSS (International Prognostic Scoring System), ОМЛ и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММОЛ).

К настоящему времени опубликованы результаты двух проспективных рандомизированных клинических исследований, CALGB 9221 и AZA-001, которые свидетельствуют о превосходстве 5-Аза над терапией поддержки и малыми дозами цитарабина [13, 14]. Схема введения 5-Аза в этих исследованиях была одинаковой: по 75 мг/м² в сутки подкожно в течение 7 последовательных дней каждые 28 дней. Одинаковым был и принцип статистической обработки данных: в обоих исследованиях анализ проводили с учетом всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата ("intention-to-treat", или "все включенные больные").

Согласно протоколу исследования CALGB 9221, больные МДС, из которых 28% имели благоприятные варианты по IPSS, были рандомизированы на 2 группы: поддерживающую терапию и 5-Аза. Предварительную оценку эффективности проводили после завершения 4-го цикла; в случае полной ремиссии проводили 3 дополнительных цикла, а при частичной ремиссии или гематологическом улучшении лечение продолжали до полной ремиссии или рецидива. При прогрессии заболевания больные из группы поддерживающей терапии могли переходить на лечение 5-Аза.

Основные результаты исследования CALGB 9221 можно сформулировать следующим образом. Во-первых, терапия 5-Аза улучшает показатели периферической крови у статистически значимого числа больных. При этом увеличивается не только количество больных, независимых от трансфузий, но и частота случаев снижения бластов (до менее 5%) в миелограмме. Все это указывает на принципиальное изменение качества ответа. В отличие от поддерживающей терапии, когда все случаи ответа были представлены гематологическим улучшением, у 23% больных, рандомизированных в группу 5-Аза, была достигнута ремиссия. Во-вторых, 5-Аза статистически значимо улучшает бессобытийную выживаемость за счет более чем двукратного уменьшения случаев трансформации в ОМЛ. При статистической

Таблица 1

Результаты лечения больных МДС в исследовании AZA-001 (цит. по [17])

Показатель	Наилучшая терапия поддержки (n = 222)			Малые дозы Ара-Ц (n = 94)			Интенсивная химиотерапия (n = 42)		
	5-Аза (n = 117)	ТП (n = 105)	p	5-Аза (n = 45)	МДА (n = 49)	p	5-Аза (n = 17)	ИХТ (n = 25)	p
Полная ремиссия, %	12	1	0,0008	24	8	0,047	29	36	0,75
Частичная ремиссия, %	15	4	0,0058	7	4	0,67	0	4	1
Стабилизация, %	44	39	0,5	33	37	0,83	47	24	0,18
Гематологическое улучшение, %	50	31	0,0058	53	25	0,0061	35	28	0,74
Общая выживаемость, мес	21,1	11,5	0,0045	24,5	15,3	0,0006	25,1	15,7	0,51
Время до трансформации в ОМЛ, мес	15	10,1	< 0,0001	15,0	14,5	0,097	23,1	10,7	0,19
Смерть, %	45	63		44	63		53	64	
Смерть в течение первых 3 мес лечения, %	11	9		11	14		12	0	
Нейтропения 3-й/4-й степени, %	85	48		78	79		89	83	
Тромбоцитопения 3-й/4-й степени, %	71	54		85	97		75	100	
Анемия 3-й/4-й степени, %	51	61		63	76		54	50	
Инфекции, леченные антибио- тиками*	0,66	0,61	0,69	0,44	1	0,017	0,64	2,3	0,0059

Примечание. ТП — терапия поддержки. ИХТ — интенсивная химиотерапия; Ара-Ц — цитарабин; * — рассчитано на 1 больного в год.

обработке были объединены результаты всех больных, получавших 5-Аза, независимо от того, получали его больные с самого начала или были переведены на него при неэффективности поддерживающей терапии. Это не позволило обнаружить различий в общей выживаемости [13].

Модификация критериев диагностики МДС [15] и стандартизация вариантов ответа [16, 17] послужили поводом для пересмотра результатов ряда исследований, выполненных CALGB, включая исследование 9221 [18]. Выведение из состава МДС таких морфологических категорий, как рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) и ХММОЛ [15], привело к снижению частоты общего ответа с 60 до 47%. Однако большее значение для практических целей имеет обнаружение таких закономерностей, как снижение тяжести гематологических осложнений по мере увеличения длительности терапии и постоянное улучшение качества ответа. Если после 4-го цикла было зарегистрировано 75% ответов, то после 6-го цикла — 90%. Увеличение продолжительности терапии не только повышало вероятность ответа, но и улучшало качество жизни [19].

В отличие от CALGB 9221 в исследовании AZA-001 были включены преимущественно больные промежуточного-2 и высокого риска по IPSS с диагнозами рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), РАИБ-Т и ХММОЛ [14]. Больные были рандомизированы на две терапевтические группы: 5-Аза и стандартную. Еще до рандомизации каждому больному выбирали один из трех вариантов стандартной терапии (поддерживающая терапия, малые дозы ци-

тарабина или стандартная химиотерапия "7 + 3"). Это позволило в дальнейшем сопоставить эффективность 5-Аза как со стандартной терапией в целом, так и с ее отдельными вариантами. В ходе исследования больной не мог быть переведен на другое лечение; применение эритропоэтинов не допускалось. Планировалось проведение не менее 6 циклов 5-Аза.

Основным результатом исследования AZA-001 является увеличение общей выживаемости больных МДС высокого риска при лечении 5-Аза (табл. 1). Назначение 5-Аза приводило к удлинению медианы выживаемости до 24,5 мес в сравнении с 15 мес при стандартной терапии (11,5 мес на поддерживающей терапии, 15,3 мес на малых дозах цитарабина и 15,7 мес на стандартной химиотерапии). Кроме того, терапия 5-Аза вдвое увеличила число больных, проживших более 2 лет (50,8 и 26,2% соответственно). Этому способствовало увеличение частоты полной и частичной ремиссии, удлинение периода до трансформации в ОМЛ и смерти. Все эти данные свидетельствуют о способности 5-Аза изменять естественное течение МДС.

При анализе отдельных видов стандартной терапии, наряду с ожидаемой низкой выживаемостью больных на поддерживающей терапии, было установлено, что терапия 5-Аза значительно эффективнее терапии малыми дозами цитарабина. В большинстве случаев лечение малыми дозами цитарабина было прервано из-за высокой частоты прогрессии и неприемлемой токсичности.

Наиболее частым осложнением в обоих исследованиях была миелосупрессия [13, 14]. Цитопения 3-й и 4-й степени была зарегистрирована преимущественно

щественно на первых циклах терапии, имела транзитный характер и обычно разрешалась к началу очередного цикла. Цитопения явилась причиной снижения дозы 5-Аза и удлинения интервала между циклами у 14 и 26% больных, соответственно [14]. Однако в ряде случаев разграничить цитопению как проявление МДС от цитостатических осложнений терапии было невозможно.

После публикации основных результатов исследования AZA-001 в 2009 г. интерес привлекли полученные данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни больных с крайне неблагоприятными вариантами МДС, что способствовало проведению дополнительного анализа [20—22]. Наиболее важными представлялись две проблемы: выбор варианта терапии низкой интенсивности: (5-Аза или малые дозы цитарабина) и определение возрастных ограничений для назначения 5-Аза.

Несмотря на простоту и доступность терапии малыми дозами цитарабина, P. Fenaux и соавт. [20] еще раз продемонстрировали несомненное преимущество 5-Аза в повышении выживаемости больных МДС с избыточным количеством костномозговых бластов. В основе данного феномена лежит гипометилирующее действие, присущее только 5-Аза, но не цитарабину [23]. Этим, вероятно, объясняется также эффективность 5-Аза у больных МДС с абберациями 7-й хромосомы [24].

Анализ результатов лечения больных ОМЛ старше 70 лет [21] и больных МДС высокого риска пожилого и старческого возраста [22] свидетельствует о том, что 5-Аза является препаратом выбора для пожилых больных. В первую очередь это относится к случаям, когда не может быть назначена стандартная индукционная химиотерапия (таких больных в исследовании AZA-001 было 86%). Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на отсутствие увеличения частоты ремиссий, терапия 5-Аза позволила достичь 2-летней выживаемости 50% пожилых больных. Данный эффект, в совокупности с уменьшением зависимости от переливаний эритроцитной массы, снижением частоты госпитализаций и укорочением их продолжительности, определяет не только клиническую, но и медико-социальную значимость терапии 5-Аза. R. Itzykson и соавт. [25] подтвердили высокую эффективность и безопасность 5-Аза у больных старше 80 лет.

Рассматривая улучшение выживаемости как цель терапии 5-Аза, следует отметить, что она ассоциирована с наступлением гематологического улучшения [26—29]. В свою очередь ответ на 5-Аза зависит от длительности терапии. Первые признаки гематологического улучшения можно зафиксировать уже после 2-го цикла терапии. У 52% больных качество ответа в дальнейшем не меняется, но у остальных 48% наилучший ответ, включая полную и частичную ремиссию, можно ожидать при продолжении терапии, вплоть до 12-го цикла [29]. Отсроченное развитие ответа обусловлено временем, которое необходимо для инкорпорации 5-Аза в ДНК и РНК и реэкспрессии генов-супрессоров опухоли [30, 31]. Предполагает-

ся, что в случае раннего ответа наблюдается низкий уровень метилирования и как следствие повышенная чувствительность бластных клеток к 5-Аза. Тем не менее, нельзя полностью исключить присутствие элемента цитостатического действия.

Планируя длительную терапию не только для достижения, но и сохранения наилучшего ответа, необходимо учитывать, что эрадикация клеток патологического клона не является обязательным условием эффективности 5-Аза. Хотя V. Najfeld и соавт. [32] констатировали увеличение продолжительности жизни больных при восстановлении нормального кариотипа или редукции числа клеток с хромосомными абберациями, персистенция цитогенетических аномалий или даже появление новых хромосомных повреждений не ухудшает показатели общей выживаемости [13, 33]. Длительная экспозиция МДС-клеток с 5-Аза в результате повторных циклов терапии приводит к модификации биологического фенотипа лейкозных клеток. В итоге темп прогрессирования замедляется, восстанавливается нормальное кроветворение, уменьшается потребность в переливаниях эритроцитов [14, 18, 32, 34]. Таким образом, МДС с высоким риском трансформации в ОМЛ удается перевести в "хроническую" болезнь. Дополнительным аргументом в пользу длительности терапии является значительное ухудшение выживаемости больных при потере ответа на 5-Аза [35].

Наряду с больными из группы высокого риска, 5-Аза эффективен у больных МДС из группы низкого риска [13, 36—38]. Примерно у 50% из них удается достичь ответа, ассоциированного с независимостью от трансфузий компонентов крови и увеличением выживаемости. Из-за отсутствия специальных проспективных рандомизированных исследований может возникнуть сомнение в целесообразности назначения азануклеозидов больным из группы низкого риска. Однако в такой ситуации необходимо учитывать транзитный характер ответа на большинство других препаратов [39]. Кроме того, по молекулярно-генетическим [40—43], гистологическим [44] и гематологическим параметрам [45—47] в группе благоприятного прогноза удается выделить больных с низкой выживаемостью. Выявить кандидатов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и/или для раннего назначения 5-Аза помогает шкала, предложенная G. Garsia-Manego и соавт. [48] для больных МДС из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (табл. 2).

Не менее привлекательным представляется использование 5-Аза для подготовки больных МДС к ТГСК. Проблема выбора циторедуктивной терапии перед ТГСК, также как целесообразность ее проведения, остается нерешенной [49]. Тем не менее о пользе предтрансплантационной терапии 5-Аза свидетельствуют следующие факты: 1) сопоставимость эффективности 5-Аза и комбинированной химиотерапии "7 + 3" [14]; 2) снижение частоты тяжелых токсических осложнений [50]; 3) модификация лейкозных клеток с повышением чувствительности

Таблица 2

Шкала MDACC для определения прогноза у больных МДС из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (цит. по [50])

Показатель	Балл	Риск	Балл	Общая выживаемость	
				медиана, мес	4-летняя, %
Возраст старше 60 лет	2	Низкий	0—2	80,3	65
Тромбоциты до $50 \cdot 10^9/\text{л}$	2				
Тромбоциты $50—200 \cdot 10^9/\text{л}$	1	Промежуточный	3—4	26,6	33
Изменения кариотипа	1				
Гемоглобин до 100 г/л	1	Высокий	5—7	14,2	7
Бластные клетки в костном мозге не менее 4%	1				

к препаратам режима кондиционирования и иммунной реакции "трансплантат против лейкоза" [49]; 4) отсутствие отрицательного влияния на отдаленные результаты аллогенной ТГСК [51, 52].

Неудобство амбулаторного использования схемы с введением препарата в течение 7 дней подряд способствовало разработке и апробации альтернативных режимов дозирования [53, 54]. В рандомизированном исследовании R. Lyons и соавт. [53] сравнили 3 схемы подкожного введения 5-Аза: "5—2—2" (по 75 мг/м² 5 дней, 2 дня перерыв и еще 2 дня по 75 мг/м²), "5—2—5" (по 50 мг/м² с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й дни цикла, 6-й и 7-й дни — перерыв) и "5" (по 75 мг/м² в течение 5 дней). Эффективность данных схем не отличалась от результатов исследования CALGB 9221. Не менее эффективным представляется и внутривенный способ введения 5-Аза по 75 мг/м² в сутки, даже при уменьшении до 5 числа дней введения [54, 55]. В то же время снижение суммарной дозы и частоты введений у больных МДС из группы низкого риска до 50 мг/м² 3 раза в неделю в течение 2 нед оказалось неудачным вариантом лечения [56].

Проблема выбора одного из двух гипометилирующих препаратов, 5-Аза или децитабина, для практического применения затруднена из-за отсутствия сравнительных исследований. В этом случае целесообразно воспользоваться результатами двух метаанализов [57—60]. Несмотря на анализ данных одних и тех же публикаций, использование разных статистических методик сопровождалось расхождением в оценке отдельных параметров. Вместе с тем заключение по такому принципиальному показателю как общая выживаемость было единодушным: 5-Аза эффективнее, чем децитабин [57, 60]. Вероятно, преимущества 5-Аза перед децитабином по показателю выживаемости связаны с тем, что 5-Аза встраивается одновременно как в ДНК, так и в РНК, что позволяет воздействовать на клетки независимо от клеточного цикла. Важную роль также может играть большее количество генов, подвергающихся гипометилированию под воздействием 5-Аза [8, 13, 14, 30, 61].

Несомненный интерес представляет возможность спрогнозировать эффективность 5-Аза у больных МДС из группы высокого риска. Французской группой по изучению МДС установлено снижение вероятности ответа в случае предшествующей терапии малыми дозами цитарабина, избыточного количества бластных клеток в костном мозге и изменений кариотипа. Ухудшение выживаемости было ассоциировано с повреждением кариотипа, соматическим статусом не менее 2 баллов по шкале ESOG, бластемией выше 15% и зависимостью от трансфузий донорских эритроцитов [26]. Однако в последующем эта же группа авторов установила, что вероятность ответа на 5-Аза зависит от варианта кариотипа и мутационного статуса гена *TET2* [62]. Учитывая низкую частоту мутации гена *TET2* у больных МДС, можно сделать заключение, что, по сути, только вариант кариотипа определяет вероятность ответа. Вместе с тем, неблагоприятный кариотип не всегда

сопровождается снижением частоты ответа [28] и ухудшением выживаемости [63]. Более того, у больных с изолированной делецией 7-й хромосомы ответ может сохраняться гораздо дольше, чем при других абберациях [64].

Предполагается, что низкий статус метилирования ДНК ассоциирован с высокой чувствительностью лейкозных клеток к 5-Аза и, как следствие, более высокой эффективностью терапии. Напротив, высокий уровень метилирования снижает вероятность ответа на азануклеозиды [8, 64]. Наряду с этим, изменение статуса метилирования (глобального и/или отдельных генов) и реэкспрессия генов-супрессоров опухоли в процессе терапии 5-Аза не всегда сопровождаются развитием ответа на лечение [30, 54, 56, 61, 64—66]. Нередко результаты изучения одного и того же гена носят противоречивый характер. Так, K. Raj и соавт. [64] независимо от варианта ответа не обнаружили изменения статуса метилирования гена *CDKN2B* на 7-й день 1-го цикла терапии. В то же время S. Goge и соавт. [30] продемонстрировали, что у ряда больных с ответом на 5-Аза наблюдается деметилирование промотерных областей гена *CDKN2B*. Не исключено, что более информативным может оказаться увеличение числа исследуемых генов-супрессоров опухоли [64, 67].

Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что 5-Аза незаменим для лечения большинства больных МДС и ОМЛ. Эффективность терапии 5-Аза зависит от соблюдения ряда условий. Помимо подготовки препарата для инъекции в соответствии с инструкцией, немаловажное значение приобретает соблюдение режима дозирования и проведение адекватной поддерживающей терапии. В этой связи представляется вполне оправданным воспользоваться рекомендациями европейских экспертов для больных МДС из групп высокого и низкого риска [68].

- Подкожное введение 5-Аза по 75 мг/м² в сутки в течение 7 последовательных дней каждые 28 дней.
- Проведение не менее 6 циклов.

- При достижении одного из вариантов ответа лечение должно быть продолжено до прогрессии МДС или ОМЛ.
 - Тщательный клинико-лабораторный мониторинг.
 - Модификация дозы и сроков введения при осложнениях. При необходимости предпочтительнее удлинение интервалов, чем снижение дозы.
 - Назначение Г-КСФ при фебрильной нейтропении или для вторичной профилактики после перенесенной тяжелой инфекции.
 - Вторичная профилактика фторхинолонами и/или антимикотиками после перенесенной инфекции.
- Следует отметить, что в ряде случаев возможно и профилактическое назначение антибиотиков, например, при внутривенном введении 5-Аза больным с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ [38].

Таким образом, 5-Аза является препаратом 1-й линии терапии для большинства больных МДС высокого риска и препаратом выбора для больных МДС из группы низкого риска. Способность 5-Аза увеличивать продолжительность жизни больных с крайне неблагоприятными вариантами МДС в сочетании с приемлемым профилем токсичности делает его незаменимым в случае невозможности проведения стандартных индукционных курсов химиотерапии. Выполнение условий проведения терапии позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений и в полной мере раскрыть лечебный потенциал 5-Аза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Аксенова В.Ю. Метилирование промотерных областей генов как один из механизмов лейкозогенеза и "мишень" для лекарственного воздействия при лечении больных миелоидными неоплазиями. *Вестн. гематол.* 2011; 2: 78—85.
2. Garcia-Manero G., Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 516—523.
3. Herman J.G., Baylin S. B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2042—2054.
4. Issa J.P. Epigenetic changes in the myelodysplastic syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24(2): 317—330.
5. Rollison D.E., Howlander N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001—2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45—52.
6. Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24: 287—294.
7. www. NCCN. com. Официальный сайт National Cancer Comprehensive Network.
8. Gore S.D. *In vitro* basis for treatment with hypomethylating agents and histone deacetylase inhibitors: can epigenetic changes be used to monitor treatment? *Leukemia Res.* 2009; 33 (suppl. 2): S2—S6.
9. Raj K., Mufti G.J. Azacitidine (Vidaza) in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2006; 2: 377—388.
10. DeSimone J., Heller P., Hall L. et al. 5-Azacitidine stimulates fetal hemoglobin synthesis in anemic baboons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 4428—4431.
11. Ley T.J., DeSimone J., Noguchi C.T. et al. 5-Azacitidine increases gamma-globin synthesis and reduces the proportion of dense cells in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1983; 62: 370—380.
12. Griffiths E.A., Gore S.D. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin. Hematol.* 2008; 45: 23—30.
13. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2429—2440.
14. Fenaux P., Mufti G., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223—232.
15. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292—2302.
16. Cheson B.D., Bennet J.M., Kantarjian H. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671—3674.
17. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennet J.M. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419—425.
18. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3895—3903.
19. Kornblith A.B., Herndon J.E., Silverman L.R. et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2441—2452.
20. Fenaux P., Gattermann N., Seymour J.F. et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 244—249.
21. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 562—569.
22. Seymour J.F., Fenaux P., Silverman L.R. et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; 76: 218—227.
23. Flotho C., Claus R., Batz C. et al. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009; 23: 1019—1028.
24. Ravandi F., Issa J.P., Garcia-Manero G. et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746—5751.
25. Itzykson R., Thépot S., Achour B. et al. Azacitidine in MDS (including RAEB-t and CMML) in patients ≥ 80 years: results of the French ATU program. *Blood* 2009; 114: abstr. 1773.
26. Itzykson R., Thépot S., Quesnel B. et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011; 117: 403—411.
27. Moon J.H., Kim S.N., Kang B.W. et al. Predictive value of pre-treatment risk group and baseline LDH levels in MDS patients receiving azacitidine treatment. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 681—689.
28. Müller-Thomas C., Schuster T., Peschel C., Götze K.S. A limited number of 5-azacitidine cycles can be effective treatment in MDS. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 213—219.
29. Silverman L.R., Fenaux P., Mufti G.J. et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011; 117: 2697—2702.
30. Gore S.D., Baylin S., Sugar E. et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res.* 2006; 66: 6361—6369.

31. *Herman J.G., Baylin S.B.* Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2042—2054.
32. *Najfeld V., Scalise A., Odchimer-Reissig R., Silverman L.R.* The modulating effect of azacitidine on the cytogenetically tracked MDS clone impact survival. *Blood* 2004; 104: abstr. 1429.
33. *Gangatharan S.A., Carney D.A., Campbell L.J.* et al. Cytogenetic response is not a pre-requisite for clinical response in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur. J. Haematol.* 2011; 87: 186—188.
34. *List A.F., Fenaux P., Mufti G.J.* et al. Effect of azacitidine on overall survival in higher-risk myelodysplastic syndromes without complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (suppl): abstr. 7006.
35. *Prebet T., Gore S.D., Esterni B.* et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3322—3327.
36. *Musto P., Maurillo L., Spagnoli A.* et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2010; 116: 1485—1494.
37. *Grinblatt D.L., Narang M., Malone J.M.* et al. Treatment of patients with low risk myelodysplastic syndromes receiving azacitidine who are enrolled in AVIDA, a longitudinal patient registry. *Blood* 2008; 112: abstr. 1646.
38. *Lyons R.M., Cosgriff T., Modi S.* et al. Hematologic response to 3 alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1850—1856.
39. *Garcia-Manero G.* Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491—498.
40. *Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O.* et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2496—2506.
41. *Felicita T., Weissinger E.M., Krauter J.* et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010; 95: 1668—1674.
42. *Patnaik M.M., Hanson C.A., Hodnefield J.M.* et al. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia* 2011; 25: 266—270.
43. *Haase D.* Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 515—526.
44. *Della Porta M.G., Malcovati L.* Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011; 96: 180—183.
45. *Kao J.M., McMillan A., Greenberg P.L.* International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 765—770.
46. *Malcovati L., Della Porta M.G., Strupp C.* et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System. *Haematologica* 2011; 96: 1433—1440.
47. *Al Ameri A., Jabbour E., Garcia-Manero G.* et al. Significance of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes: associations and prognostic implications. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2011; 11(2): 237—241.
48. *Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S.* et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538—543.
49. *Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М.* Некоторые аспекты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным миелодиспластическим синдромом (по данным литературы). *Вестн. гематол.* 2010; 2: 116—123.
50. *Kantarjian H., O'Brien S., Huang X.* et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. Comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133—1137.
51. *Field T., Perkins J., Huang Y.* et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 255—260.
52. *Kim D.Y., Lee J.H., Park J.H.* et al. Feasibility of hypomethylating agents followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 11. doi:10.1038/bmt.2011.86.
53. *Lyons R.M., Cosgriff T.M., Modi S.S.* et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1850—1856.
54. *Martin M.G., Walgren R. A., Procknow E.* et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 560—564.
55. *Uchida T., Ogawa Y., Kobayashi Y.* et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1680—1686.
56. *Sayar H., Chan R.J., Orschell C.M.* et al. Thrice weekly azacitidine does not improve hematological responses in lower-risk myelodysplastic syndromes: A study of the Hoosier Oncology Group. *Leukemia Res.* 2011; 35: 1108—1110.
57. *Gurion R., Vidal L., Gafter-Gvili A.* et al. 5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome — a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 303—310.
58. *Herbst C., Bauer K., Kreuzer K.* Meta-analysis on hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2010; 95: 342—343.
59. *Kumar A., List A.F., Hozo I.* et al. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 340—342.
60. *Kumar A., List A.F., Mhaskar R., Djulbegovic B.* Efficacy of hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood* 2008; 112: abstr. 3632.
61. *Shen L., Kantarjian H., Guo Y.* et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 605—613.
62. *Itzykson R., Kosmider J., Cluzeau T.* et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011; 25: 1147—1152.
63. *Itzykson R., Thepot S., Eclache V.* et al. Prognostic significance of monosomal karyotype in higher risk myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. *Leukemia* 2011; 25: 1207—1209.
64. *Raj K., John A., Ho A.* et al. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 2007; 21: 1937—1944.
65. *Fandy T.E., Herman J.G., Kerns P.* et al. Early epigenetic changes and DNA damage do not predict clinical response in an overlapping schedule of 5-azacytidine and entinostat in patients with myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114: 2764—2773.
66. *Folloa M. Y., Finellib C., Mongiorgi S.* et al. Reduction of phosphoinositide-phospholipase C beta1 methylation predicts the responsiveness to azacitidine in high-risk MDS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 16811—16816.
67. *Tran H.T.T., Kim H.N., Lee I.K.* et al. DNA methylation changes following 5-azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26: 207—213.
68. *Fenaux P., Bowen D., Gattermann N.* et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leukemia Res.* 2010; 34: 1410—1416.

Поступила 16.11.11